

SYNNYTYKSEEN LIITTYVÄT VAKAVAT VERENVUODOT

Karoliina Hietala
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Huhtikuu 2018

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Anestesiologian ja tehohoidon tutkimusryhmä

HIETALA, KAROLIINA: SYNNYTYKSEEN LIITTYVÄT VAKAVAT VERENVUODOT.

Kirjallinen työ, 30 s.
Ohjaajat: dosentti Anne Kuitunen, EL Samuli Jokinen

Huhtikuu 2018

Avainsanat: synnytys, verenvuoto, punasolusiirto, verensiirto, nestehoito, hyytymistekijät

Verenvuoto on suurin yksittäinen synnytyskuolleisuuden riskitekijä ja yhteydessä lisääntyneeseen synnytyksen jälkeisen tehohoidon tarpeeseen. Vakavien synnytysvuotojen ilmaantuvuudessa on 2000-luvun alussa havaittu lievää kasvua ympäri maailman.

Tutkimuksemme tarkoituksena oli kartoittaa vakavien synnytysverenvuotojen ilmaantuvuutta, riskitekijöitä ja hoitokäytäntöjä Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2009–2015. Yli 1500 ml vuotaneiden synnyttäjien raskaudenseuranta- ja synnytystiedot kerättiin potilastietokannoista (iPana, Miranda) sekä anestesia-yhteenvetoista- ja kaavakkeista.

Vakavia synnytysverenvuotoja hoidettiin tutkitulla aikavälillä 1141, eikä näiden ilmaantuvuudessa havaittu merkitsevää muutosta. Massiivisten yli 5000 ml vuotojen ilmaantuvuus puolestaan laski. Riskitekijöistä istukan kiinnittymishäiriöt, raskausmyrkytys, istukan kiinnijääminen, oksitosiini kohdun supistumishäiriöiden hoidossa, aiempien synnytysten määrä ja aiempien keisarinleikkausten määrä olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä vuotomäärän kasvuun. Kohdun seinämän lihas-kerrokseen kasvanut istukka oli yhteydessä massiivisiin vuotoihin ja verensiirtoihin, ja oksitosiini, aiemmat keisarinleikkaukset sekä istukan repeämä yhteydessä massiivisiin verensiirtoihin. Yli 10 punasoluyksikön massiiviset verensiirrot vähenivät ja kristalloidien käyttömäärät nousivat. Kolloidien käyttö loppui synnytysverenvuotojen hoidossa kokonaan. Traneksaamihapon käytössä näkyi nousua, samoin fibrinogeenin käytössä. Verensiirtokomplikaatioiden ilmaantuvuus aineistossa oli vähäistä ja synnyttäjän kuolemaan johtaneita vuotoja ei aineistossa esiintynyt ollenkaan.

Takautuvan tutkimuksen pohjalta on haastavaa päätellä, mitkä tekijät ovat johtaneet massiivisten verenvuotojen vähenemiseen. Taustalla voi kuitenkin olla esimerkiksi synnytystavoissa tapahtunut muutos tai hyytymistä tukevien lääkeaineiden aiempaa runsaampi käyttö.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	4
1.1	Vakavan synnytysvuodon määritelmä	4
1.2	Riskitekijät	5
1.3	Synnytysverenvuodon hoito.....	7
1.4	Tutkimuksen tavoite ja hypoteesi	9
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	11
2.1	Tiedonhaku.....	11
2.2	Aineisto	11
2.3	Tilastolliset menetelmät	12
3	TULOKSET.....	13
3.1	Taustamuuttujat.....	13
3.2	Vuoto ja vuodon hoito.....	15
3.3	Hoitotulokset.....	21
4	POHDINTA	24
4.1	Vakavan synnytysvuodon määritelmä	24
4.2	Riskitekijät	24
4.3	Synnytysverenvuodon hoito.....	25
4.4	Selvityksen vahvuudet ja heikkoudet.....	27
4.5	Johtopäätelmät	28
5	LÄHTEET	29

1 JOHDANTO

1.1 Vakavan synnytysvuodon määritelmä

Synnytyksen yhteydessä esiintyvä verenvuoto on varsin tavallinen ilmiö, joka määritellään normaalista poikkeavaksi, kun verenvuoto alatiesynnytyksessä ylittää 500 ml tai keisarinleikkauksessa 1000 ml (1). Toisaalta vakavaksi synnytykseen liittyväksi vuodoksi katsotaan vuoto, joka esiintyy 24 tunnin kuluessa synnytyksestä, ja joka on määrältään yli 1500 ml (2). Vakavaksi vuodoksi voidaan määritellä myös yli 2000 ml vuoto, verituotteita vaatinut vuoto tai synnytysvuoto, jossa hemoglobiinin lasku on yli 40 g/l (1). Massiivisena verenvuotona voidaan puolestaan pitää vuotoa, jossa vuotomäärä ylittää potilaan koko verivolyymin tai potilas saa yli 10 yksikön verensiirron (3). Synnytysvuodot ovat suurin yksittäinen synnytyskuolleisuuden riskitekijä ja yhteydessä synnytyksen jälkeisen tehohoidon tarpeeseen (4). Synnytykseen liittyvään vakavaan verenvuotoon kuolee vuosittain noin 140 000 synnyttäjää ympäri maailman. Kuolemaan johtavia tekijöitä vakavan verenvuodon jälkeen ovat muun muassa kiertävän veritilavuuden pienenemisestä johtuva sokkitila, yleistynyt suonensisäinen hyytyminen eli DIC (disseminated intravascular coagulation), munuaisten ja maksan vajaatoiminta sekä aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä eli ARDS (adult respiratory distress syndrome). (5)

Yli 1500 ml synnytysvuotojen esiintyvyys Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa oli noin 5 tapausta 1000 synnytystä kohden vuosina 1997–2001 (2). Yhdysvalloissa puolestaan vakavien synnytysvuotojen esiintyvyys oli noin 3 tapausta 1000 synnytystä kohden vuosina 1994–2006, kun vakavuuden kriteereiksi asetettiin verenvuodosta seurannut verensiirto, kohdun poisto tai kohdun kirurginen korjaus (6). Suomessa tehdyssä tutkimuksessa verituotteita synnytyksen aikana sai vuosina 2006–2008 keskimäärin 1,98 % synnyttäjistä (7). Vakavien synnytysvuotojen esiintyvyydessä on 2000-luvun alkupuolella havaittu lievää kasvua ympäri maailman (6,8-10), jonka taustalta on havaittu muun muassa kohdun atonian eli heikon supistuvuuden yleistymistä (8) sekä synnytyksen käynnistysten lisääntymistä (10).

1.2 Riskitekijät

Vakavalle synnytysvuodolle on useita mahdollisia riskitekijöitä. Vuotoriskiä nostavista tekijöistä tunnettuja ovat esimerkiksi äidin yli 35 vuoden ikä, monisikiöinen raskaus, etinen istukka, kohdun lihaskerrokseen ulottuva tai sen läpäisevä istukka (placenta accreta, increta tai percreta), raskausmyrkytys, sikiökalvojen tulehdus sekä synnytyskanavan poikkeavuudet (6). Vakavan verenvuodon riski kasvaa myös, jos syntynyt lapsi on yli neljä kilogrammaa tai äidin painoindeksi on yli 30 kg/m² (11). Ensisynnyttäjillä verenvuodon riski on uudelleensynnyttäjiä suurempi (2,11). Kuitenkin uudelleensynnyttäjillä, joilla synnytyksiä on taustalla 4 tai enemmän, synnytysvuodon riski kääntyy uudelleen nousuun (11). Synnytyksen käynnistys ja keisarinleikkaus lisäävät itsenäisinä tekijöinä vakavan synnytysvuodon riskiä (8,10). Hätäkeisarinleikkauksessa vakavia synnytysvuotoja esiintyy useammin kuin suunnitelluissa keisarinleikkauksissa (11).

Poikkeavan synnytysvuodon syitä ovat esimerkiksi kohdun atonia eli heikko supistuminen, kohtuun jäänyt istukkakudos, istukan kiinnittymisen poikkeavuudet, synnytysteiden poikkeavuudet tai hyytymistekijöiden poikkeavuudet (8). Synnytysvuodon riskitekijöistä erillisinä kohdun atonian riskiä lisääviä tekijöitä ovat muun muassa alatiesynnytys aiemman sektion jälkeen, raskausmyrkytys ja siihen annettu magnesiumsulfaatti-infuusio, vitamiinivalmisteiden käyttö raskauden aikana, synnytyksen käynnistäminen oksitosiinilla ja kalvojen puhkaiseminen, instrumenttiavusteinen alatiesynnytys, antibioottien käyttö synnytyksen aikana sekä synnytyksen aikainen kuume (12).

Elimistöllä on useita mekanismeja, joiden kautta verenvuodon aiheuttamaa veritilavuuden vähenemistä yritetään kompensoida. Verenvuodon aiheuttaman sydämen esikuorman vähenemisen ja sympaattisen hermoston aktivoitumisen seurauksena potilaan leposyke alkaa nousta vähitellen. Kun potilas on vuotanut 1500 ml eli noin 30 % veritilavuudestaan, syke on yleensä noin 120–140 /min. Samanaikaisesti hengitystiheys kasvaa kudosten hapensaannin turvaamiseksi tasolle 30–40 /min. Nesteen poistumista elimistöstä yritetään rajoittaa ja virtsaneritys vähenee tasolle 5–15 ml/h. Potilas saattaa olla levoton ja tajunnantaso heikentynyt keskushermoston hapenpuutteen vuoksi. Yli 1500 ml vuodoissa kompensatoriset mekanismit eivät enää riitä verenkierron vakauttamiseen ja systolinen verenpaine alkaa laskea. (13) Veritilavuuden vähenemisen seurauksena systolinen verenpaine on alle 90 mmHg, syketaso yli 120 /min, hengitystiheys yli 20 /min, pulssipaine heikentynyt, iho viileä ja kalpea, ja potilaalla esiintyy tajunnantason heikkenemistä, levottomuutta tai sekavuutta (14).

Normaalisti raskauden loppuvaiheessa vallitsee hyperkoagulatiivinen eli hyytymistä lisäävä tila, jossa hyytymistekijä XI lukuun ottamatta kaikkien hyytymistekijöiden määrät nousevat merkittävästi, ja esimerkiksi von Willebrandin tekijän, fibrinogeenin ja hyytymistekijä VIII määrät kaksinkertaistuvat. Hyytyminen tehostuu raskauden aikana myös hyytymistä vähentävien tekijöiden, kuten proteiini S:n, pitoisuuksien vähenemisen vuoksi. (1) Verenvuodon yhteydessä potilaalle syntyy kuitenkin usein hyytymisjärjestelmän häiriötä, jotka osaltaan kiihdyttävät verenvuotoa. Vakavista synnytysverenvuodoista noin 30 %:ssa on arveltu kehittyvän koagulopatia eli veren hyytymisprosessin häiriö, jossa hyytymisprosessiin kuluva aika on pidentynyt hyytymistekijöiden vähentyessä (5). Synnyttäjillä koagulopatia kuitenkin yleensä kehittyy hitaammin esimerkiksi traumapotilaisiin verrattuna. Jopa yli 5000 ml synnytysvuodoissa plasmasta määritetyt hyytymisajat (tromboplastiini- ja aktivoitu partielli tromboplastiiniaika) pysyvät normaaleina (1). Koagulopatian kehittymisen nopeuteen sekä koagulopatian vakavuuteen synnytysverenvuodon yhteydessä vaikuttaa muun muassa verenvuodon syy. Kohdun atoniseen vuotoon tai emättimen repeämän aiheuttamaan vuotoon ei liity merkittävää koagulopatiaa, jos syyn hoito on toteutettu tehokkaasti, kun taas puolestaan istukan repeämään liittyen vakavaa koagulopatiaa tavataan enemmän (1).

Verenvuodon yhteydessä potilas menettää hyytymistekijöitä ja verihiutaleita ja plasma laimenee entisestään veden takaisinimeytymisen lisääntyessä munuaisissa verenpaineen laskun kompensatiomekanismina. Potilaan ruumiinlämmön lasku sekä happoemästasapainon häiriö vuodon seurauksena vaikeuttavat entisestään hyytymisen häiriötä (5). Vuodon korvaaminen runsaalla määrällä kirkkaita nesteitä laimentaa plasman hyytymistekijäkonsentraatiota, jolloin trombiinin, fibrinogeenin ja trombosyyttien määrä laskee, ja hyytymä muodostuu heikommaksi. Myös kolloidien, kuten hydroksietyylitärkkelysliuoksen (HES), gelatiinin ja albumiinin, käyttöön on liitetty hyytymän lujuuteen liittyviä haittavaikutuksia (1). Koagulopatian on todettu ennustavan jopa nelinkertaisesti lisääntyntä kuolemanriskiä massiivisen synnytysvuodon yhteydessä (5).

Synnytysvuodon määrän arvio riippuu pitkälti arvioijasta, mikä osaltaan vaikeuttaa tapausten ennakointia ja diagnosointia (6). Myös kompensatoristen mekanismien tehokkuus ja vitaaliarvojen väheneminen muuttumisen vuodon alkuvaiheessa hidastavat osaltaan verenvuodon diagnosointia. Traumapotilaiden kohdalla pohdinnan alla on ollut erilaisia malleja potilaan kompensatorisen reservin määrittämiseksi, jotta vuodon määrää voitaisiin vitaaliarvojen avulla arvioida tarkemmin. Syste-

maattisten mallinnuksien on todettu tässä potilasryhmässä lyhentäneen 40 % vuodon havaitsemiseen kulunutta aikaa verrattuna elintoimintojen perinteiseen tarkkailuun (14). Vakavasta synnytysvuodosta kertoviksi laboratoriokokeiksi on kirjallisuuslähteissä esitetty muun muassa laskimoverinäytteestä mitattua aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT), tromboplastiiniaikaa (INR), fibrinogeeni-pitoisuutta, trombosyyttimäärää ja antitrombiiniaktiivisuutta. Näistä arvoista fibrinogeenin ja antitrombiiniaktiivisuuden on todettu kertovan parhaiten vuodon määrästä ja hyytymistekijöiden toiminnasta (1,15). Näiden laboratoriokokeiden lisäksi verikaasuanalyysiä ja seerumin laktaattipitoisuutta on suositeltu hyödynnettäväksi kudosten happeutumisen ja mahdollisen kehittyneen asidoosin arvioimiseen (13).

1.3 Synnytysverenvuodon hoito

Vakavien ja massiivisten verenvuotojen hoitoon on kehitetty erilaisia ohjeistuksia. Nestehoidon tavoitteina verenvuodon yhteydessä on riittävän verivolyymin, veren hapenkuljetuskyvyn sekä riittävän hyytymistekijätason turvaaminen. Yleisesti nesteytystä suositellaan aloitettavaksi isotonisilla kristalloidiliuoksilla, kuten Ringerin asetaatilla. Kolloidiliuosten käyttöä suositellaan tietyin varauksin, sillä vaikka niillä saadaan veritilavuutta kasvatettua tehokkaasti, liittyy niihin kristalloideja enemmän haittavaikutuksia esimerkiksi munuaisille. Vuodon ollessa edelleen aktiivinen potilaan systolisen verenpaineen tavoitetasoksi suositellaan 80-90 mmHg. Tällöin puhutaan sallitusta matalasta verenpaineesta, jolloin potilasta ei nesteytetä normaalipaineiseksi ruumiinlämmön laskun, hyytymishäiriöiden sekä mahdollisen haavan hydrostaattisen paineen nousun ehkäisemiseksi. (13) Synnyttäjän nestehoidon riittävyyden arviointiin voidaan käyttää esimerkiksi keskiverenpainetta, syke- taajuutta ja diureesia (3).

Yli 1500 ml vuodoissa suositellaan harkittavaksi verituotteiden aloittamista (13). Traumapotilailla tutkittuna plasma-punasolu-suhteen 1:1,5 tai enemmän on todettu olevan yhteydessä pienentyneeseen 24 h kuolleisuuteen (16). Verituotteista plasmavalmisteilla ja trombosyyteillä on vakiintunut paikka hyytymishäiriöiden korjaamisessa. Plasman antoa suositellaan varsinkin, jos fibrinogeeniarvo on päässyt laskemaan alle 1,5 g/l, ja trombosyyttien antoa puolestaan, kun trombosyyttiarvo on laskenut alle $75 \times 10^9 /l$. (1) Fibrinogeenikonsentraatin antoa suositellaan fibrinogeeniarvon ollessa 1,5 – 2,0 g/l tai vähemmän (13), joskin raja-arvoja on pidetty synnytysverenvuotojen yhteydessä liian matalina, ja jopa alle 3 g/l arvojen on todettu ennustavan synnytysvuodon määrän kas-

vua. Hyytymistekijöiden korvaamisessa tavoitearvoiksi on myös ehdotettu synnytysvuotojen yhteydessä normaalia korkeampia arvoja, esimerkiksi fibrinogeenitavoitetta 2 g/l aiemman 1 g/l sijaan, sillä raskauden aikana hyytymistekijöiden määrä fysiologisesti kasvaa ja lähtöarvot ovat myös näin ollen korkeammat. (1) Hyytymistekijöistä varsinkin protrombiinikompleksin ja hyytymistekijä VIIa rekombinantin käytön rajat ovat tarkan tutkimuksen alla. Traneksaamihapon käyttöä suositellaan varsinkin kohdun atoniasta johtuvaan vuotoon (1).

Massiiviseen nesteytykseen ja verituotteiden antoon liittyy huomattava määrä mahdollisia haittavaikutuksia. Punasolujen ja plasman keuhkovaikutuksista TRALI ja TACO ovat huomattavasti tunnettuja. TRALI:lla (transfusion-related acute lung injury) tarkoitetaan äkillisesti 6 tunnin kuluessa neste- ja verituotteiden annosta esiintyvää keuhkovauriota, jossa potilaan happeutumisen huononee (valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuus suhde, $\text{PiO}_2/\text{FiO}_2$ -suhde laskee alle 300 mmHg) tai veren happisaturaatio laskee alle 90 % sekä potilaalla todetaan röntgenkuvassa uutta molemminpuolista keuhkoödeema sopivaa muutosta ilman sydämen vasemman kammion vajaatoimintaa. TRALI:n taustalla on arvioitu olevan keuhkokudoksen immuunivälitteinen reaktio. TACO:lla (transfusion associated cardiac overload) puolestaan tarkoitetaan tilannetta, jossa TRALI:n tunnusmerkkien lisäksi on todettavissa vasemman kammion ylikuormitus.. TRALI:n ilmaantuvuus on noin 1 uusi tapaus 1271 verituoteyksikköä kohden ja TACO:n 1 tapaus 356 yksikköä kohden, mutta TRALI:n uskotaan muun muassa määritelmän väljyyden ja puutteellisten seurantamethodien vuoksi olevan alidiagnosoitu ongelma. (17)

TRALI:n ja TACO:n lisäksi verituotteiden antoon liittyy useita muita hengityselimistöön kohdistuvia riskejä. Traumapotilailla 6-10 punasoluyksikön verensiirron on yhdessä muiden riskitekijöiden, kuten yli 5 yksikön jääplasman annon, kanssa todettu lisäävän aikuisen akuutin hengitysvajausoireyhtymän (ARDS) riskiä. ARDS määritellään yleisimmin punasolusiirtoa seuraavaksi tilaksi, jossa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -suhde laskee alle 200 mmHg, röntgenkuvassa nähdään molemminpuolisia infiltraatteja keuhkokudoksessa ja keuhkokapillaarien kiilapaine on alle 18 mmHg, eikä sydämen vasemman eteisen hypertensiota tai pneumoniaan liittyvää kuumeilua ja bakteerilöydöksiä ei todeta. ARDS:n taustalta on havaittu esimerkiksi vastaanottajan reaktioita antigranulosyyttivasta-aineille, tulehdusvälittäjäaineiden, kuten IL-8 ja $\text{TNF-}\alpha$, välittämiä reaktioita sekä immunosuppressiota, mutta nämä tekijät eivät selitä kaikkia tapauksia (18).

Punasolujen antoon liittyy immuunipuolustuksen heikkenemisen sekä lamaan tuman riski, jonka syyt ovat osin epäselvät (19). Ei-traumaattisilla kriittisesti sairail la leikkauspotilailla pelkän jääplasman saannin ilman punasoluvalmisteita on todettu lisäävän postoperatiivisten paikallis- ja yleisinfektioiden riskiä (20). Protrombiinikompleksivalmisteen käyttöön on liitetty tukostaipumusta lisääviä haittavaikutuksia ei-raskaana olevilla potilailla, mutta raskaana olevien fysiologisen hyytymistekijöiden lisääntymisen vuoksi jääplasma saattaa kuitenkin näillä potilailla epätarkoituksen mukaisesti sisältää pienemmän pitoisuuden hyytymistekijöitä ja näin laimentaa verta (1).

Erilaisten neste- ja verituotteiden lisäksi synnytysvuodon hallintaan voidaan käyttää kohdun tonusta lisääviä lääkeaineita. Yleisimmin käytössä on laskimonsisäinen oksitosiini-infuusio, joka Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa kattoi 48,8 % kaikista annostelluista kohdun supistumista tukevista lääkkeistä (11). Oksitosiinin jälkeen yleisimpiä valmisteita Iso-Britanniassa olivat esimerkiksi prostaglandiini valmisteet ja ergometriini (12). Lääkkeellinen synnytysverenvuodon hallinta on usein ensilinjan hoitokäytäntö, mutta lääkehoidon lisäksi vuodonhallitsemiseksi käytetään erilaisia toimenpiteitä vuodon syyn mukaan. Tällaisia ovat esimerkiksi Bakri-ballongin laitto ja kohtuontelon tamponaatio, repeämien korjaus, istukan käsinirroitus, kohtuontelon kaavinta, kohtuvaltimoiden tukkiminen, kohtuvaltimoiden sulkeminen ompeleilla ja Lynchin ompeleiden laittaminen sekä kohdun poisto (21,22).

Yhteiset hoitolinjaukset ja hyvä hoidon suunnittelu vähentävät komplikaatoriskiä. Traumapotilaiden massiivisen verenvuodon korvaamiseen on laadittu useampia yhtenäisiä hoitoprotokollia (13) ja tässä potilasryhmässä yhteisillä käytännöillä on myös saatu parannettua potilaan ennustetta ja vähennettyä esimerkiksi infektioiden ja monielinvaurion riskiä (23). Synnytysverenvuodon hoito massiivisen verenvuodon protokollan mukaan vaikuttaisi vähentävän muun muassa äidin koagulopatian ja anemian riskiä (4).

1.4 Tutkimuksen tavoite ja hypoteesi

Vakavien synnytysverenvuotojen määrän tunnistaminen on tärkeää niihin liittyvän lisääntyneen kuolleisuuden ja tehohoidon tarpeen vuoksi. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tarkastella yli 1500 ml synnytysverenvuotojen ilmaantuvuutta, riskitekijöitä ja hoitokäytäntöjä Tampereen yliopis-

tollisessa sairaalassa vuosina 2009–2015. Tutkimuksen tavoitteena on lisätä tietoa vuodon riskitekijöistä ja helpottaa vakavien synnytysvuotojen ennakointia. Tavoitteena on myös selvittää nykyisten hoitokäytäntöjen toimivuutta sekä kehitystä.

Hypoteesina on, että synnytysvuotojen ilmaantuvuus Tampereen yliopistollisessa sairaalassa nousee tutkitulla aikavälillä, kuten on ollut nähtävissä myös muualla maailmalla. Vuotomäärien ennustetaan pienenevän ja tehohoitoon johtavien vuotojen harvinaistuvan tutkitulla ajanjaksolla esimerkiksi massiivivuotoprotokollan käyttöönoton myötä. Verituotteiden annon arvioidaan vähenevän vuoto-
määrien vähentyessä ja vuotoprotokollien käytön myötä hyytymistä tukevien valmisteiden, esimerkiksi fibrinogeenin ja traneksaamihapon, käytön lisääntyvän.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Tiedonhaku

Tiedonhaku kirjallisuuslähteitä varten suoritettiin Medline Ebsco- ja PubMed –tietokannoista. Tiedonhaku rajattiin alle 10 vuotta vanhoihin artikkeleihin, joista oli saatavilla kokoteksti. Hakusanoina käytettiin muun muassa sanoja postpartum hemorrhage, PPH, maternal mortality, uterine atony, fluid therapy, guidelines, blood transfusion, coagulopathy, ARDS ja TRALI. Sanoja yhdistettiin Boolean operaattoreilla hakulausekkeiksi. Tuloksia saatiin yhdistelmästä riippuen 7–129 artikkeleita, joista valittiin mukaan englanninkieliset ja sisällöltään tutkimuksen tavoitteita vastaavat. Osa lähdeviitteistä oli valmiiksi haettu tutkimussuunnitelmaa varten ja näitä otettiin mukaan varsinaiseen tutkimusraporttiin tarkastelun jälkeen.

2.2 Aineisto

Yli 1500 ml vuotaneiden synnyttäjien raskaudenseuranta- ja synnytystiedot kerättiin Ipana-tietokannasta vuosilta 2009–2015. Tarkastelun kohteena olevia synnytykseen ja raskauteen liittyvät käyntitietoja sekä lääkitys- ja laboratoriotietoja kerättiin myös Miranda-potilastietojärjestelmästä sekä anestesiakaavakkeilta ja -yhteenvedoista. Tutkimuksen poissulkukriteeriksi valittiin vakava von Willebrandin tauti tai siihen rinnastettava hyytymishäiriö. Potilastietojen keräämiseen oli Tampereen yliopistollisen sairaalan Tiedekeskuksen johtajan lupa. Lisäksi tutkimukselle haettiin eettisen toimikunnan lupa (R16092).

Massiiviseksi vuodoksi aineistossa määriteltiin yli 5000 ml vuoto ja massiiviseksi verensiirroksi yli 10 punasoluyksikköä vuorokaudessa. Esitietoina tutkittavilta tarkasteltiin ikää, pituutta, painoa, painoindeksiä, aiempien synnytysten ja raskauksien lukumäärää, sikiöiden lukumäärää, raskausviikoja synnytyshetkellä, perussairauksia sekä niiden lääkityksiä. Raskausajan komplikaatioista tarkasteltiin raskausdiabeteksen, raskausmyrkytyksen ja HELLP-oireyhtymän (hemolyysi, suurentuneet

maksa-arvot ja trombosytopenia) esiintymistä. Synnytyksen esitietoina kerättiin tiedot synnytyksen käynnistämisestä, synnytystavasta, kestosta, supistuksia tehostavien lääkitysten käytöstä sekä istukan kiinnittymistavasta.

Vuodon parametreina tutkimuksessa tarkasteltiin hemoglobiinia, trombosyyttien määrää sekä INR- ja APTT-arvoja tulotilanteessa ja vuodon aikana, sekä verikaasuanalyysin tuloksia vuodon ajalta. Hoitokäytännöistä huomiota kiinnitettiin kirkkaiden nesteiden ja verituotteiden antomääriin sekä hyytymistekijöiden antamiseen. Hoidon tulosten päätemuuttujina toimivat tehohoidon ja heräämöhoidon kesto, sairaalassaoloajan pituus sekä synnytyksenjälkeiset tromboemboliset komplikaatiot, infektiot ja verensiirtoreaktiot.

2.3 Tilastolliset menetelmät

Synnyttäjän ja synnytyksen taustatietoja kuvailtiin minimi- ja maksimiarvoilla, keskiarvolla, medianilla ja keskihajonnalla. Luvut esitettiin kokonaislukuina tai prosenttiosuuksina. Yksittäisten määrellisten muuttujien yhteyksiä tutkittiin Kruskal-Wallis testillä, Student t-testillä, Mann-Whitney U-testillä tai Wilcoxonin testillä. Kategorisia muuttujia tarkasteltiin Fisherin testin tai χ^2 -testin avulla. Vuosittaisten muutosten tilastollista merkitsevyyttä tarkasteltiin logistisella tai Poissonin regressiolla. Arvot esitettiin tuloksissa vuosittaisina OR:nä, 95 % luottamusväleinä sekä p-arvoina. Tilastollisesti merkitseväksi laskettiin p-arvo $<0,05$. Tilastolliset testit suoritettiin SPSS-tilasto-ohjelman versiolla 23 (IBM, NY, USA 2015) ja STATA-ohjelman version 13.0 (Statacorp LP, Texas, USA) avulla.

3 TULOKSET

3.1 Taustamuuttujat

Vuosina 2009–2015 Tampereen yliopistollisen sairaalan alueella hoidettiin 39050 synnytystä. Näistä 1141 synnytyksessä synnyttäjälle kehittyi yli 1500 ml verenvuoto. Synnytyksen keston mediaani oli 270,5 minuuttia. Synnyttäjien taustamuuttujia on esitelty taulukossa 1. Taustamuuttujista iällä, painolla sekä aiempien raskauksien ja synnytysten lukumäärällä ei esiintynyt merkitsevää vuositaisista muutosta. Kun synnyttäjät ryhmiteltiin vuosien mukaan, esiintyi tilastollisesti merkitseviä eroja pituudessa ja painoindeksissä ($p=0,046$ ja $p=0,008$), mutta muutos ei ollut trendiltään jatkuvaa. Aiempien raskauksien lukumäärä vaikutti vuotoon lisäävästi ja vuotomäärät olivat suurimmillaan neljättä lasta synnyttäessä ($p=0,005$).

TAULUKKO 1. Aineiston kuvaus.

	N	Minimi	Maksimi	K.a.	Keskihajonta
Ikä (v)	1141	17	50	30,82	5,405
Paino (kg)	1136	40,0	188,0	70,567	17,0885
Pituus (cm)	1138	146	183	165,81	6,260
BMI (kg/m ²)	1136	16,2	63,5	25,669	5,9411
Aiemmat raskaudet	1141	1,0	16,0	2,333	1,6542
Aiemmat synnytykset	1141	,0	8,0	,760	1,0422
Aiemmat keisarinleikkaukset	1141	0	3	,19	,464
Synnytyksen kesto (min)	1106	,0	4962,0	523,244	733,4436
Verenvuoto yhteensä (ml)	1141	1500	20000	2255,25	1294,790

Koko aineistosta 194 (19,9 %) synnyttäjällä todettiin raskausdiabetes ja tämän lisäksi kolmella (0,26 %) synnyttäjällä oli tyypin 2 diabetes ja 23 (2,0 %) synnyttäjällä oli tyypin 1 diabetes. Vuositainen kasvu ei ollut tilastollisesti merkitsevää ($OR=1,004$; $CI=0,934-1,079$; $p=0.913$). Raskausmyrkytys tai raskaudenaikainen kohonnut verenpaine kehittyi 108 (9,5 %) potilaalle ja varsinainen

eklampsia ainoastaan kahdelle potilaalle. Raskausmyrkytysten ilmaantuvuuden osalta aineistossa oli nähtävissä pientä vuosittaista vähenemistä, mutta tämä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää. Raskausmyrkytystä sairastavilla todettiin suurempia vuotoja kuin muilla tutkituilla synnyttäjillä keskimäärin (mediaani 2100 ml vs. 1800 ml; $p=0,019$). HELPP-oireyhtymä kehittyi 0-4 potilaalle vuosittain. Veren hyytymistä hidastavaa lääkitystä, kuten asetyylilisäylihappoa tai pienimolekyulaarista hepariinia, käytti ennen synnytystä 34 (3,0 %) synnyttäjää (vaihteluväli 1,0–5,1 %). Lääkitysten käyttö ei kuitenkaan vaikuttanut olevan yhteydessä lisääntyneeseen vuotomäärään.

Istukan ja sikiökalvojen tulehduksien ilmaantuvuus aineistossa oli yhteensä 105 tapausta (9,2 %), eikä tässä esiintynyt merkitseviä vuosittaisia eroja. 182 synnyttäjällä (15,9 %) oli taustalla aiempia keisarinleikkauksia ja tämä lisäsi vuodon määrän mediaania merkitsevästi (mediaani 2000 ml, $p=0,044$). Mitä enemmän sektioita oli taustalla, sitä enemmän vuotomäärä kasvoi ($p=0,033$). Istukan kiinnittymishäiriöitä todettiin 141 (12,3 %) synnyttäjällä, joista 61 synnyttäjällä diagnosoitiin placenta accreta ja 49 synnyttäjällä etinen istukka. Näiden määrissä ei ollut merkitsevää vuosittaista vaihtelua. Etinen istukka oli kuitenkin yhteydessä suurempiin vuotomääriin (mediaani 2000 ml, $p=0,009$), samoin placenta accreta (mediaani 2500 ml; $p=0,000$). Yhteensä 31 (2,7 %) potilaalla todettiin istukan repeämä tutkitulla aikavälillä, eikä tällä todettu merkitsevää vaikutusta vuodon määrään ($p=0,112$). Istukan kiinnijäämisen ilmaantuvuus aineistossa oli 18,2 % (14,7 % - 20,1 %) ja sen seurauksena vuotomäärän mediaani kasvoi 2300 ml asti ($p=0,000$). Raskauden aikaista aiempaa verenvuotoa oli aineistossa 107 (9,4 %) synnyttäjistä.

Kun synnytystapaa tutkittiin logistisella regressiolla, todettiin alatiesynnytysten lisääntyneen tutkitulla ajanjaksolla (vuosittainen OR 1,098; CI=1,035–1,164; $p=0,002$). Kaikkien keisarinleikkausten määrä väheni aineistossa (OR 0,911; CI=0,859–0,966; $p=0,002$) ja instrumenttiavusteisten synnytysten, kuten imukuppisynnytysten, määrä puolestaan lisääntyi (OR=1,139; CI=1,033–1,256; $p=0,009$). Kaikista tutkituista synnytyksistä 473 (41,5 %) oli alatiesynnytyksiä, 114 (10 %) instrumenttiavusteisia synnytyksiä, 172 (15 %) suunniteltuja keisarinleikkauksia, 331 (28,7 %) kiireellisiä keisarinleikkauksia ja 55 (4,8 %) hätäkeisarinleikkauksia. Eri synnytystapojen yleisyyttä vuosittain on kuvattu taulukossa 2.

TAULUKKO 2. Synnytystapa.

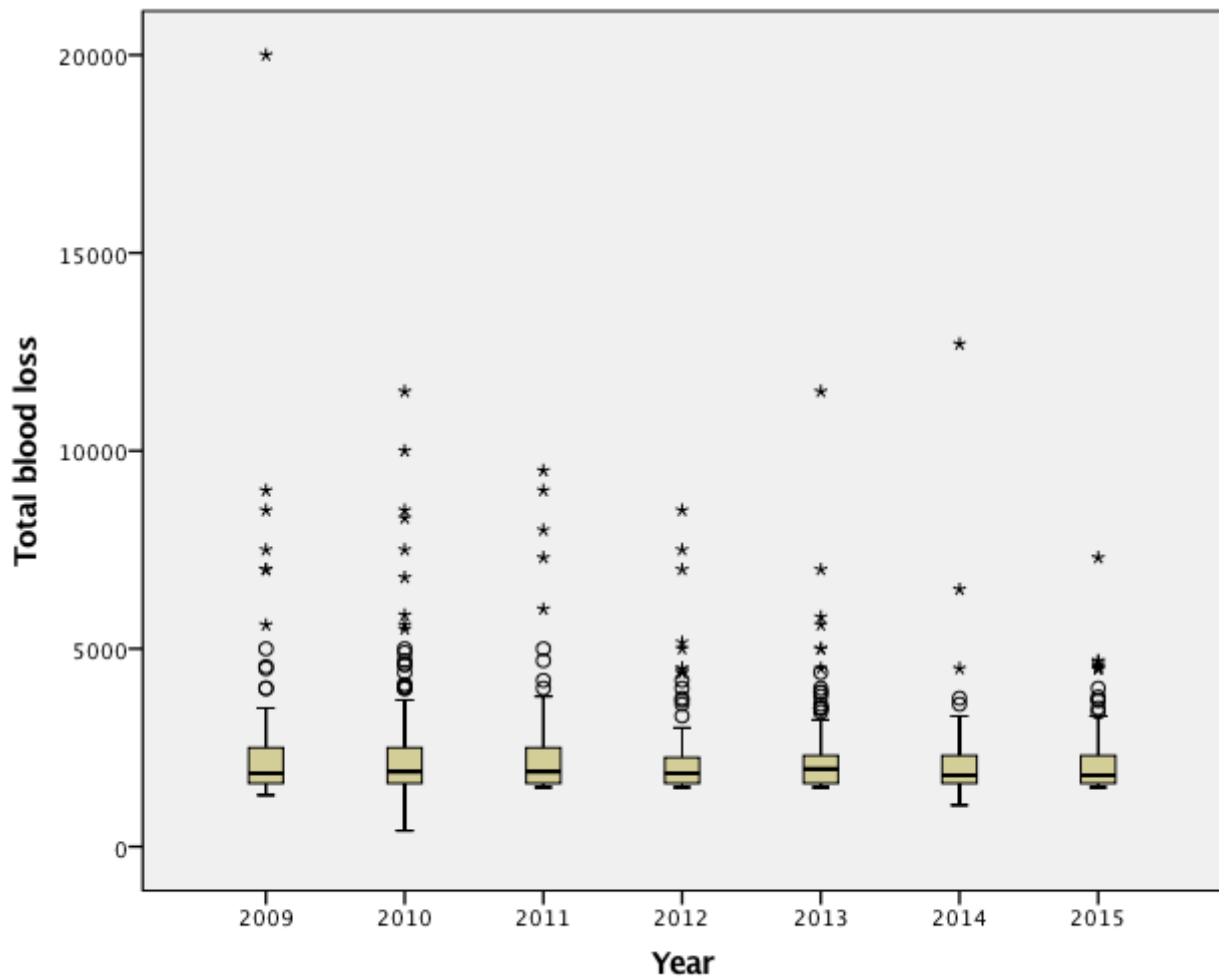
		Vuosi							Yht.
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Alatiesynnytys	N	58	80	63	64	67	63	78	473
	%	37,7%	39,8%	41,7%	42,4%	37,6%	46,3%	45,9%	41,5%
Imukuppi- tai pihtisynnytys	N	13	13	15	14	16	17	26	114
	%	8,4%	6,5%	9,9%	9,3%	9,0%	12,5%	15,3%	10,0%
Suunniteltu keisarinleik- kaus	N	27	38	17	24	36	10	19	171
	%	17,5%	18,9%	11,3%	15,9%	20,2%	7,4%	11,2%	15,0%
Kiireellinen keisarinleik- kaus	N	48	59	47	46	50	38	40	328
	%	31,2%	29,4%	31,1%	30,5%	28,1%	27,9%	23,5%	28,7%
Hätäkeisarinleikkaus	N	8	11	9	3	9	8	7	55
	%	5,2%	5,5%	6,0%	2,0%	5,1%	5,9%	4,1%	4,8%
Yhteensä	N	154	201	151	151	178	136	170	1141

Synnytyksen käynnistysten määrä vaihteli aineistossa 41,8 % (v. 2015) ja 57,9 % (v. 2013) välillä. Tähän laskettiin mukaan myös suunnitellut keisarinleikkaukset. Vaikka käynnistysten määrässä esiintyi vuosittaista vaihtelua, ei se ollut tilastollisesti merkitsevää. Synnyttäjistä 87,9 % (990 kpl) sai oksitosiinia synnytyksen aikana ja tämä oli yhteydessä suurempaan vuotomäärään (mediaani 1900 ml vs. 1700 ml; $p=0,000$). Useamman lapsen synnytyksien lukumäärä vaihteli 4,4–9,3 %.

3.2 Vuoto ja vuodon hoito

Suurten synnytysvuotojen ilmaantuvuus tutkitulla aikavälillä oli 2,9 %, ja vaihteli välillä 2,5 % (v. 2010) ja 3,4 % (v. 2014). Vuosittainen muutos synnytysvuotojen ilmaantuvuudessa ei ollut merkitsevää (OR=1,003; CI=0,975–1,033; $p=0,820$). Vuodon kokonaismäärän mediaani vaihteli välillä

1800–1960 ml vuodesta riippuen, eikä vuosittaista merkitsevää eroa esiintynyt. Kuitenkin suurimmissa vuotomäärissä nähdään lievää laskua tutkitun ajanjakson loppua kohden (kuvio 1). Massiivisia yli 5000 ml vuotoja oli koko aineistossa 38 (3,3 %) ja näiden määrä väheni merkitsevästi ($OR=0,776$; $CI=0,650-0,925$; $p=0,005$), kuten taulukosta 3 voidaan nähdä.

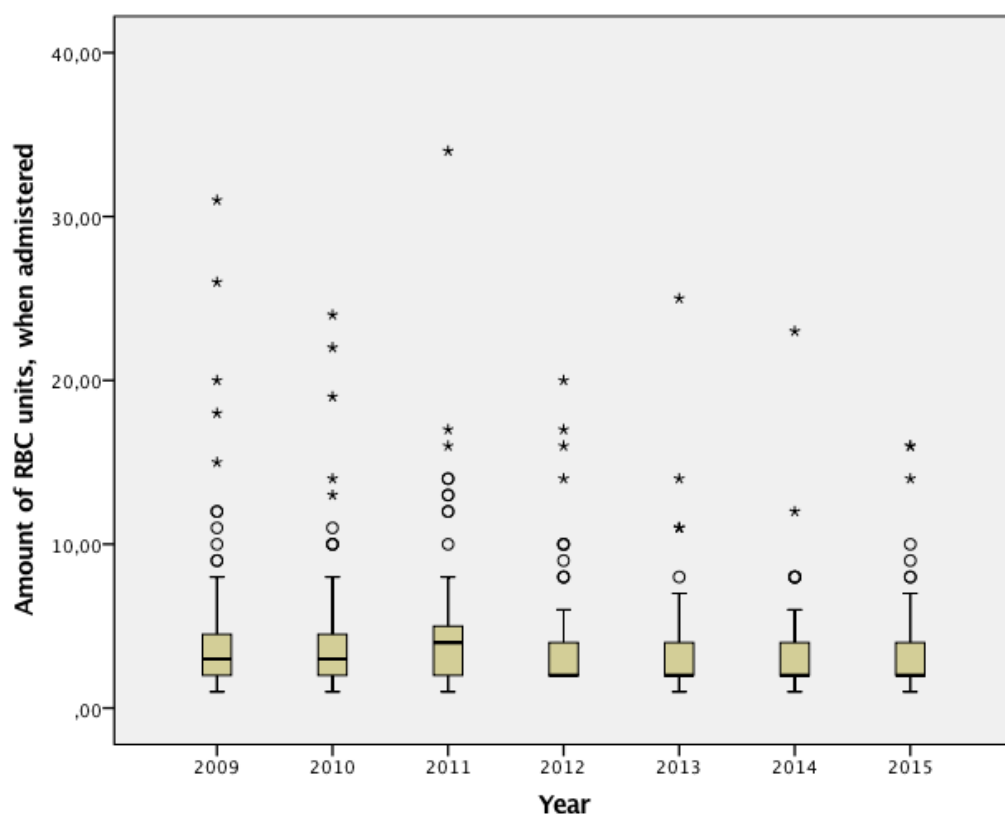


KUVIO 1. Verenvuodon kokonaismäärä.

TAULUKKO 3. Massiiviset verenvuodot (yli 5000 ml) vuosittain.

		Vuosi							Yht.
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
	N	8	10	6	5	6	2	1	38
	%	5,2	5,0	4,0	3,3	3,4	1,5	0,6	3,3
Yht.	N	154	201	151	151	178	136	170	1141

Verituotteita sai yhteensä 698 synnyttäjää (61 %). Siirrettyjen punasoluyksiköiden mediaani oli 2 yksikköä koko tutkitulla aikavälillä. Kun huomioitiin vain punasolusiirtoja saaneet potilaat, mediaani vaihteli ollen vuosina 2009–2011 3-4 yksikköä ja vuosina 2012–2015 2 yksikköä. Keskihajonta laski 4,492 yksiköstä 2,722 yksikköön. Tutkimusajanjaksona on nähtävissä lievää laskua suurimpien punasolusiirtojen yksikkömäärissä (kuvio 2). Massiivisten verensiirtojen (yli 10 punasoluyksikköä vuorokaudessa) määrä väheni merkitsevästi (OR=0,830; CI=0,711–0,969; p=0,019; taulukko 4) Annettujen punasoluyksiköiden suhde vuotomäärään säilyi kuitenkin vuosien mittaan lähes samana ja mediaani vaihteli välillä 725–825 ml punasoluyksikköä kohden.



KUVIO 2. Annettujen punasoluyksiköiden lukumäärä punasoluja saaneiden potilaiden joukossa.

TAULUKKO 4. Massiivisen verensiirron (yli 10 yksikköä/24 h) saaneet potilaat.

		Vuosi						Yht.
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	
	N	9	9	10	7	5	2	46
	%	5,8	4,5	6,6	4,6	2,8	1,5	4,0
Yht.	N	154	201	151	151	178	136	1141

Plasmaa sai yhteensä 19,8 % kaikista potilaista. Kun plasmansiirtojen mediaania tutkittiin plasmaa saaneiden potilaiden keskuudessa, mediaani oli vuosina 2009–2012 4 yksikköä ja laski tästä 2 yksikköön vuonna 2014 ($p=0,014$). Punasolu-plasmasuhde pysyi aineistossa lähes vakiona (keskiarvo

0,73; mediaani 0,67; keskihajonta 0,32). Verihiutaleita sai vuosittain 3,4–10 % potilaista, eikä vuosittainen vaihtelu ollut tilastollisesti merkitsevää. Verihiutalesiirtojen mediaani vaihteli 2 ja 3 yksikön välillä.

Fibrinogeenikonsentraattia sai yhteensä 5,3 % tutkituista potilaista ja annetun määrän mediaani oli 3-4 g ilman merkitsevää vuosittaista vaihtelua (taulukko 5). Fibrinogeenia saavien potilaiden määrässä näkyi pientä nousua tutkitulla aikavälillä, mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää (OR=1,110; CI=0,975–1,265; p=0,116, logistisella regressiolla). Myös suurimmissa annetuissa määrissä näkyy lievää nousua. Traneksaamihappoa saavien potilaiden määrä nousi tasaisesti vuosittain (vuosikohtainen OR=1,971; CI=1,818–2,137; p=0,000, logistisella regressiolla). Annetun määrän mediaani vaihteli 1 gramman ja 6 gramman välillä (taulukko 6). Protrombiinikompleksikonsentraattia sai tutkitussa aineistossa 2 synnyttäjää, hyytymistekijää XIII 3 synnyttäjää ja hyytymistekijä VII rekombinanttia 4 synnyttäjää, joten näiden käyttö aineistossa oli vähäistä.

TAULUKKO 5. Fibrinogeenikonsentraatin käyttö grammoina potilasta kohden.

Vuosi	Mediaani	K.a.	N	Keskihajonta	Maksimi
2009	4,00	5,00	4	2,000	8
2010	3,00	2,58	12	,996	4
2011	3,00	2,86	7	,900	4
2012	3,00	3,43	7	1,134	6
2013	3,00	2,78	9	1,394	6
2014	3,50	3,38	8	1,408	6
2015	3,00	3,46	13	2,665	10
Yht.	3,00	3,20	60	1,705	10

TAULUKKO 6. Traneksaamihapon käyttö synnyttäjillä.

		Vuosi						Yht.
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Tranek- saami- happo	N	12	42	74	86	111	113	589
	%	7,8	20,9	49,0	57,0	62,4	83,1	88,8
Yht.	N	154	201	151	151	178	136	170
								1141

Kristalloideja annettiin keskimäärin 3908 ml (vaihteluväli 400–21 100 ml) synnyttäjää kohden (taulukko 7). Määrässä on nähtävissä lievää nousua vuosina 2014–2015 (mediaani 3500–4500, $p=0,000$). Tarkka nesteiden määrä ei ollut tiedossa 47 synnyttäjällä, joten heidät jätettiin pois analyysistä. Hydroksietyyliä käyttäneiden käyttö vähentyi tutkimusajanjaksolla siten, että sitä sai 82,5 % kaikista synnyttäjistä vuonna 2009 ja vuonna 2015 sitä ei enää käytetty ollenkaan (OR 0,428; CI=0,390–0,470; $p=0,000$). Mediaani laski myös tasaisesti ollen vuosina 2009–2010 1000 ml, vuosina 2011–2012 500 ml ja vuosina 2013–2015 0 ml ($p=0,000$). Vastaavasti gelatiinia sai vuonna 2009 16,9 % potilaista ja vuonna 2015 käyttö oli loppunut kokonaan (OR =0,673; CI=0,596–0,761; $p=0,000$). Albumiinia käytettiin koko aineistossa ainoastaan kolmelle synnyttäjälle.

TAULUKKO 7. Kristalloidineseiden määrä potilasta kohden. Tieto puuttuu 47 synnyttäjältä.

Vuosi	Mediaani	K.a.	N	Keskihajonta	Maksimi
2009	3500,000	3857,292	144	2366,1657	16000,0
2010	3000,000	3429,267	191	2085,7745	21100,0
2011	3550,000	3612,264	140	1868,5680	9700,0
2012	3500,000	3605,035	143	1739,0356	10500,0
2013	4000,000	4354,291	172	1765,1879	11400,0
2014	4000,000	4150,368	136	1794,7609	11500,0
2015	4500,000	4367,375	168	1517,2970	8500,0
Yht.	4000,000	3911,137	1094	1922,8765	21100,0

Vuodon hoitoon tarvittiin hätätoimenpidettä vuosittain 28,7–38,8 % synnyttäjällä. Kohdunpoistojen määrässä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää vuosittaista muutosta. Angiologiset toimenpiteet puolestaan vähenivät lievästi tutkimusaikana (OR=0,852; CI=0,727–0,998; p=0,047).

3.3 Hoitotulokset

Aikaa, jolloin systolinen verenpaine oli alle 90 mmHg, tarkasteltiin potilastietojen avulla, mutta verenpaine tiedot puuttuivat 56 % potilaista. Happisaturaatio oli ilmoitettu 73 %:lla potilaista ja kehonlämpö 50 %:lla potilaista. Happisaturaation ja alle 90 mmHg systolisen verenpaineen mediaanit eivät vaihdelleet merkitsevästi vuosittain (p=0,360 ja 0,490). Kehonlämmön pienin arvo oli 34,1 °C ja matalimman lämpötilan mediaani nousi merkitsevästi vaihdellen välillä 36,3–36,7 °C (p=0,000).

Fibrinogeeniarvoja oli saatavilla 251 potilaalta ja matalimmissa arvoissa nähdään vuosittaista nousua tutkitulla aikavälillä (p=0,000). Matalimpien hemoglobiiniarvojen mediaani säilyi aineistossa tasolla 84–88,5 g/l vuodesta toiseen, kuten myös tulovaiheessa mitattujen hemoglobiiniarvojen me-

diaani tasolla 120–126 g/l. Verihiutaleiden määrä tulovaiheessa vaihteli välillä 193–219 E9/l ja matalin arvo välillä 155–165 E9/l ilman merkitsevää vuosittaista muutosta ($p=0,038$ ja $p=0,696$). Korkein APTT-arvo oli saatavilla 22 % synnyttäjistä ja korkein P-TT-INR 30,4 % synnyttäjistä. Tulovaiheessa tiedot puuttuivat APTT:n osalta 98,2 % ja INR:n osalta 98,8 % synnyttäjistä, joten arvojen kehitystä vuodon aikana ei kyetty aineistosta arvioimaan. Korkein APTT vaihteli kuitenkin merkitsevästi vuodesta toiseen (APTT 30–36 s, $p=0,001$) ja INR:n korkeimmissa arvoissa nähtiin laskua (v. 2009 1,150; v. 2012–2015 1,0; $p=0,000$). Emäsyylimäärän alhaisimman arvon mediaanissa nähtiin merkitsevää nousua tutkitulla aikavälillä ($p=0,011$). Laktaattitason mediaani vaihteli välillä 1,8–2,3 ilman merkitsevää vuosittaista muutosta ($p=0,763$).

Vastasyntyneiden Apgar-pisteiden mediaani oli 9 vuosina 2009–2014 ja 8 vuonna 2015. Muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevää ($p=0,061$). Heräämöhoidon keston mediaani oli aineistossa 135–152,5 minuuttia ja sairaalahoidon keston mediaani 4–5 vuorokautta. Näissä ei tapahtunut merkitsevää muutosta tutkimusaikana ($p=0,401$ ja $p=0,396$). Tehohoitoon joutui yhteensä 56 (4,9 %) synnyttäjää ja tehohoidon keston mediaani oli 1–2 vuorokautta. Tehohoidon tarve väheni lievästi tutkitulla ajanjaksolla, mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää (OR= 0,887; CI=0,773–1,017; $p=0,086$ logistisella regressiolla). Synnyttäjän kuolemaan johtaneita verenvuotoja ei aineistossa esiintynyt ollenkaan.

Komplikaatioiden esiintyvyys aineistossa oli vähäistä (taulukko 8). Tromboembolisen komplikaation sai yhteensä 3 synnyttäjää (0,26 %). Näistä 2 oli keuhkoembolioita ja 1 syvä laskimotukos. Synnytyksen jälkeisen infektion sai vuosittain 6,6–12,9 % synnyttäjistä. Verensiirtojen komplikaatioina kutinaa tai ihottumaa sai 23 synnyttäjää, TRALI:n 1 synnyttäjä ja TACO:n 10 synnyttäjää. Verensiirtokomplikaatioiden ilmaantuvuus verituotteita saaneilla potilailla väheni tutkitulla aikavälillä merkitsevästi 11,1 %:sta 1,0 %:iin (OR=0,763; CI=0,613–0,951; $p=0,016$).

TAULUKKO 8. Komplikaatioiden ilmaantuvuus aineistossa, suluissa komplikaatiot verensiirtoja saaneilla potilailla. TRALI=Transfusion Associated Lung Injury; TACO=Transfusion Associated Circulatory Overload

		Vuosi							Yht.
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Kuume tai ihottuma	N	7	5	3	1	6	1	0	23
	%	4,5% (8,0%)	2,5% (3,8%)	2,0% (3,4%)	0,7% (1,0%)	3,4% (5,2%)	0,7% (1,3%)	0,0%	2,0%
TRALI	N	0	0	0	1	0	0	0	1
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7% (1,0%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%
TACO	N	3	2	3	1	0	0	1	10
	%	1,9% (3,4%)	1,0% (1,5%)	2,0% (3,4%)	0,7% (1,0%)	0,0%	0,0%	0,6% (1,0%)	0,9%
Muu	N	0	0	0	0	0	1	0	1
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7% (1,3%)	0,0%	0,1%
Verensiirtoja saaneet potilaat	N	88	131	89	97	114	80	99	698
	%	57	65	58	64	64	58	58	61
	Yht.	154	201	151	151	178	136	170	1141

Hätätoimenpiteeseen päätyi vuosittain 28,7–38,8 % tutkituista synnyttäjistä ja määrä pysyi kohtalaisen vakiona (OR=0,943; CI=0,887–1,003; p=0,061). Kohdunpoistoon päädyttiin 9 (0,8 %) synnyttäjän kohdalla koko aineistossa. Angiologisia toimenpiteitä tehtiin 43 (3,8 %) synnyttäjälle ja näiden osalta on nähtävissä pientä merkitsevää laskua (OR=0,852; CI=0,727–0,998; p=0,047).

4 POHDINTA

4.1 Vakavan synnytysvuodon määritelmä

Vakavaksi synnytysvuodoksi määritellään verenvuoto, joka on alkanut viimeistään 24 tunnin kuluessa synnytyksestä ja on määrältään yli 1500 ml (2). Määritelmän mukaisten vuotojen ilmaantuvuus Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2009–2015 oli 1141 tapausta. Vakavien synnytysvuotojen ilmaantuvuudessa ei tässä tutkimuksessa todettu tilastollisesti merkitsevää vuosittaista vaihtelua, mikä poikkeaa maailmalla todetusta ilmaantuvuuden kasvusta (5,6). Massiiviseksi verenvuodoksi määritellään vuoto, jonka määrä ylittää potilaan oman veritilavuuden (3). Massiivisia yli 5000 ml synnytysverenvuotoja oli aineistossa 38 tapausta ja ilmaantuvuudessa oli nähtävissä merkitsevää laskua. Lasku saattaa selittyä esimerkiksi hoitokäytäntöjen muutoksilla sekä varhaisemalla vuotoihin puuttumisella.

4.2 Riskitekijät

Vakavista verenvuodoista kärsineillä esiintyi aineistossa runsaasti erilaisia raskauden ja synnytyksen komplikaatioita. Aiempien synnytysten suurella lukumäärällä, raskausmyrkytyksellä, aiemmillä keisarinleikkauksilla, etisellä istukalla ja kohdun lihaskerrokseen kiinnittyneellä placenta accretalla sekä istukan kiinnijäämisellä todettiin yhteyttä suurempiin vuotomääriin. Näitä tekijöitä on tunnistettu myös aiemmissä tutkimuksissa vakavien vuotojen taustatekijöiksi (2,6,7). Oksitosiinin käytöllä oli yhteys suurempiin vuotomääriin, mutta tämän voidaan ajatella selittyvän sillä, että oksitosiinia käytetään yleisesti atonisten vuotojen hoidossa enemmän.

Pirkanmaalla kaikkien synnyttäjien keski-ikä oli vuonna 2015 30,6 vuotta (24), mikä vastaa hyvin tässä tutkimuksessa saatua keski-arvoa. Aiempien raskauksien lukumäärä oli aineistossa keskimäärin 2,33, mikä on enemmän kuin Pirkanmaalla kaikilla synnyttäjillä keskimäärin (24). Aiempien synnytysten määrä ei juurikaan poikennut keskimääräisestä (24). BMI:n keskiarvo oli 25,669, mikä on lievästi suurempi kuin Pirkanmaan kaikkien synnyttäjien keskiarvo 24,7 (24). Raskausdiabeteksen ilmaantuvuus on kaikilla suomalaisilla synnyttäjillä vuosina 2009–2015 kasvanut 6,6 %:sta 11,5

%:iin (24). Käsiteltyssä aineistossa ilmaantuvuus oli tätä tasoa suurempaa. Pre-eklampsiaa sairastavilla vain vähän epidemiologista dataa. Terveys 2000 –tutkimuksessa pre-eklampsian yleisyys oli 5 % ja verenpaine oli koholla raskauden aikana joka viidennellä (25). Tässä tutkimuksessa näiden tilojen yhteinen ilmaantuvuus oli vähäisempää, mutta pre-eklampsiaa sairastavilla oli suurempia vuotomääriä. Synnytyksen käynnistysten määrä vaihteli aineistossa välillä 41,8–57,9 %, mikä on kuitenkin kauttaaltaan suurempaa kuin kaikilla suomalaisilla synnyttäjillä keskimäärin samoina vuosina (18,0–24,8 %; (24).

Vuonna 2015 suunniteltujen keisarinleikkausten osuus Suomen yliopistosairaaloissa oli 6,2 %, kii-reellisten keisarinleikkausten 9,1 % ja hätäkeisarinleikkausten 1,1 % kaikista synnytyksistä (24). Keisarinleikkausten ilmaantuvuuden voidaan todeta olevan kauttaaltaan suurempaa tutkitussa ai-neistossa verrattuna Suomen yliopistosairaaloiden keskimääräiseen tasoon ja näin mahdollinen vuo-toriskin vaikuttava tekijä myös tässä tutkimuksessa, sillä keisarinleikkausten tiedetään lisäävän synnytysverenvuotoa itsenäisenä tekijänä (8,10). Sektioiden määrä on lisääntymässä useissa maissa (8,10), ja aiempien keisarinleikkausten lisääntymisen on esimerkiksi Yhdysvalloissa arvioitu selittä-vän jopa 10 % vakavissa synnytysverenvuotojen ilmaantuvuudessa tapahtuneesta noususta (6). Sek-tioiden määrän väheneminen saattaakin olla yksi tekijöistä, joka selittäisi massiivisten synnytysve-renvuotojen vähenemistä tässä tutkimuksessa verrattuna muista maista saatuihin nouseviin trendei-hin, joskin lisätutkimusta tarvitaan.

4.3 Synnytysverenvuodon hoito

Punasoluja saaneilla synnyttäjillä keskimääräiset annetut yksikkömäärät vähenivät selvityksessä kolmesta ja neljästä yksiköstä kahteen yksikköön. Massiivisten yli 10 punasoluyksikön verensiirto-jen ilmaantuvuudessa nähtiin tutkimuksessamme merkitsevää laskua, mikä korreloi hyvin massii-visten vuotojen vähenemiseen. Tämä saattaa osittain myös liittyä massiivivuotoprotokollan käyt-töönottoon Tampereen yliopistollisessa sairaalassa tutkitulla aikavälillä. Punasoluplasmasuhteen mediaani oli 0,67, mikä vastaa kirjallisuudessa suositeltua suhdetta 1:1,5 (16).

Annetuissa kristalloidimäärissä tapahtui lievää nousua vuosina 2014–2015. Kolloidien käyttö lop-pui tutkitulla aikavälillä Tampereen yliopistollisessa sairaalassa lähes kokonaan lukuun ottamatta yksittäisiä albumiini- ja gelatiini-infuusioita. Aiempien tutkimusten valossa vähentäminen on hyvin

perusteltua kolloideihin liittyvien haittojen vuoksi (13) ja esimerkiksi WHO:n vuonna 2012 antama suositus synnytysverenvuodon hoidosta tukee kristalloidien käyttöä kolloidien sijasta (26). Kolloidien käytön vähenemisellä on myös todennäköisesti yhteyttä kristalloidien käyttömäärien nousuun.

Traneksaamihapon käyttö hyytymisen tukena lisääntyi tutkimuksessamme huomattavasti vuosien 2009–2015 aikana. Vuonna 2012 WHO suositteli traneksaamihapon käyttöä synnytyksissä, joissa oksitosiini ja muut kohtua supistavat lääkeaineet yksinään eivät pysäytä vuotoa tai vuodon ajatellaan johtuvan traumasta. Tästä ollaan kuitenkin tultu yhä sallivampaan suuntaan ja esimerkiksi WHO antoi vuonna 2017 uuden suosituksen, jonka mukaan traneksaamihapon tulisi olla osa synnytysvuodon perushoitoa ja sitä tulisi antaa kaikille potilaille, joilla alatiesynnytyksessä verenvuoto on yli 500 ml tai keisarinleikkauksessa yli 1000 ml (27). Fibrinogeenin käyttö vuodon hoidossa lisääntyi tutkimuksessamme, mutta tilastollisesti merkitsevää vuosittaista muutosta ei havaittu. Maailmalla kryosakaksi kutsuttua veren hyytymistekijävalmistetta käytetään osittain fibrinogeenin tilalla synnytysverenvuotojen kaltaisissa hankituissa fibriinipuutteissa, mutta fibrinogeenikonsentraatti on vähitellen lisännyt suosiotaan muun muassa sen suotuisamman haittaprofiilin ja helpomman säilytyksen vuoksi (28).

Hoitotulokset näyttävät selvityksen perusteella hyvältä. Vastasyntyneiden Apgar-pisteet olivat vuositain keksimäärin 8-9 pistettä. Kehonlämmön ja mitatun fibrinogeenitason matalimpien arvojen mediaani nousi tutkitulla aikavälillä, mikä myös saattaisi viitata säästäväisempään taktiikkaan kirkkaiden nesteiden käytössä sekä varhaisempaan hyytymisstatuksen korjaamiseen. Verenpaineen ja happisaturaation osalta ei todettu muutosta, kuten ei myöskään hemoglobiinin ja trombosyyttien mitatuissa pitoisuuksissa. Korkeimmissa INR-arvoissa nähtiin merkitsevää laskua, samoin kuin korkeimmissa APTT-arvoissa, mikä mahdollisesti viittaa hyytymisstatuksen pysymiseen paremmalla tasolla vuodon aikana. Verikaasuanalyysissä emäsyylimäärän matalimmissa arvoissa nähtiin merkitsevää nousua, mikä saattaa johtua vuodon yhteydessä kehittyvän asidoosin vaikeusasteen lievenemisestä vuosien aikana.

Verensiirtokomplikaatioiden ilmaantuvuus väheni aineistossa tutkitulla ajanjaksolla merkitsevästi, mikä osaltaan saattaa liittyä esimerkiksi verituotteiden säästäväisempään käyttöön ja massiivisten

verensiirtojen vähenemiseen. Tehohoidon tarpeessa näkyi lievää, ei-merkitsevää laskua ja kuolemaan johtavia synnytysverenvuotoja ei tässä selvityksessä esiintynyt ollenkaan. Heräämöhoidon ja sairaalassaolon pituuden osalta ei suuria muutoksia aineistossa näkynyt, mikä on osittain yllättävää, sillä tutkimusaikana käyttöön otettiin esimerkiksi lyhytjälkihoitoinen synnytys ja potilashotelli. Nämä eivät kuitenkaan ehkä ole olleet vaihtoehtoja vakavista synnytysverenvuodoista kärsineille synnyttäjille, vaan verenvuodosta toipumiseen tarvitaan edelleen osastohoitoa. Keskimääräinen hoitoaika sairaalassa synnytyksen jälkeen oli aineistossa 4-5 vuorokautta, kun puolestaan kaikilla synnyttäjillä sama luku oli vastaavina vuosina 3,1–2,8 vuorokautta (24).

4.4 Selvityksen vahvuudet ja heikkoudet

Selvityksen vahvuutena voidaan pitää kattavaa aineistoa ja suurta otoskokoa. Raskaus- ja synnytystietoja on Suomessa kerätty kattavasti iPana-rekisteriin vuodesta 2009 lähtien, mistä ne ovat helposti saatavilla. Vuodon hoitoon liittyviä tietoja tarkasteltiin useista rekistereistä, joka lisäsi tietojen yksityiskohtaisuutta. Aineiston koko on riittävä tulosten yleistämiseen paikallisesti. Alueellisia eroja Suomen alueella sekä eroja esimerkiksi keskussairaaloiden ja yliopistosairaaloiden välillä voisi tutkia jatkossa tarkemmin.

Tietojen kirjaamisessa iPana- ja Miranda-järjestelmiin sekä anestesiakaavakkeille on saattanut tapahtua satunnaisvirheitä, ja puuttuvien tietojen määrä on yksittäisten muuttujien kohdalla runsas. Tätä selittää ehkä osittain kirjaaminen äkillisen verenvuodon kaltaisessa kiireellisessä tilanteessa tai tietojen muistelun vaikeus tilanteen jälkeen. Anestesiakaavakkeiden muuntaminen sähköiseen muotoon oli aineiston keruun aikaan kesken ja paperisten lomakkeiden saamisessa ja löytymisessä esiintyi muutamien potilaiden kohdalla vaikeuksia. Lisäksi osa yli 1500 ml vuotaneista synnyttäjistä hoidettiin osastolla tai synnytyssalissa, joista kaikkia merkintöjä ei ollut nähtävissä rekistereistä. Myös tietojen keräämisessä tietokannoista on saattanut tapahtua yksittäisiä satunnaisvirheitä.

Sekoittavien tekijöiden runsaus vaikeutti aiheen kokonaisvaltaista käsittelyä. Tämä tutkimus keskittyi synnytysverenvuotojen anestesiologiseen hallintaan, ja gynekologisia ja obstetrisia menetelmiä vuodon hallinnassa käsiteltiin vähemmän. Näiden erikoisalojen hoitokäytäntöjen muutoksia, esimerkiksi muutoksia toimenpidekriteereissä ja vuodon arvioinnissa, sekä niiden vaikutuksia synny-

tysverenvuotoihin voisi käsitellä laajemmin uudella tutkimuksella. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää myös sen retrospektiivisyyttä, joka vaikeuttaa asioiden tämänhetkisen tilanteen arviointia.

4.5 Johtopäätelmät

Vaikka retrospektiivisen katsauksen perusteella on haastavaa todeta selkeitä syy-yhteyksiä asioiden välillä, voidaan tutkimuksemme perusteella kuitenkin todeta, ettei vakavien synnytysvuotojen määrä ole kasvanut Tampereen yliopistollisessa sairaalassa samalla tavalla kuin muualla maailmalla. Massiivisissa vuotoissa nähdään päinvastoin merkitsevää vähenemistä.

Vuotojen hoitokäytännöt Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vastaavat kirjallisuudessa annettuja suosituksia hyvin. Vuotojen hoidossa kristalloidit ja verituotteet ovat säilyttäneet tasaisesti asemansa, mutta annettujen punasoluyksiköiden määrä on kuitenkin keskimäärin vähentynyt ja kristalloidien määrä noussut. Massiivisten verensiirtojen tarve on vähentynyt massiivivuotojen vähennytyä. Punasolu-plasmasuhde on suositusten mukainen. Kolloidinesteiden käytöstä on luovuttu synnytysverenvuotojen hoidossa kokonaan. Traneksaamihapon ja fibrinogeenin käyttö hyytymisen tukena on yleistynyt huomattavasti. Kehonlämmön ja fibrinogeeniarvojen minimiarvot ovat nousseet viitaten mahdollisesti varovaisempaan kristalloidinesteytyksen aloitukseen. Verensiirtojen komplikaatioiden esiintyvyys on harvinaista ja vähentynyt vielä huomattavasti viime vuosina.

Massiivivuotojen vähenemisen taustalla saattavat vaikuttaa esimerkiksi keisarinleikkausten vähentyminen sekä traneksaamihapon ja fibrinogeenin käytön lisääntyminen, mutta lisää tutkimuksia aiheesta tarvitaan jatkossa. Tutkimus auttoi kuitenkin selvittämään vakavien vuotojen ilmaantuvuutta ja vuotomäärää kasvattavia tekijöitä, mikä saattaa auttaa näiden tekijöiden huomioinnissa ennen synnytystä.

5 LÄHTEET

1. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015;70 Suppl 1:78.
2. Hazra S, Chilaka VN, Rajendran S, et al. Massive postpartum haemorrhage as a cause of maternal morbidity in a large tertiary hospital. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:519-20.
3. Ahonen J, Sainio S, Pakarinen P. Synnytykseen liittyvä massiivinen verenvuoto. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2008;124(1):41-9.
4. Gutierrez MC, Goodnough LT, Druzin M, et al. Postpartum hemorrhage treated with a massive transfusion protocol at a tertiary obstetric center: a retrospective study. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:230-5.
5. Oh KJ, Hong J, Youm J, et al. Can coagulopathy in post-partum hemorrhage predict maternal morbidity?. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:1509-18.
6. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:449.e1,449.e7.
7. Jakobsson M, Gissler M, Tapper A. Risk factors for blood transfusion at delivery in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:414-20.
8. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:353.e1,353.e6.
9. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, et al. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:237-43.
10. Rossen J, Okland I, Nilsen OB, et al. Is there an increase of postpartum hemorrhage, and is severe hemorrhage associated with more frequent use of obstetric interventions?. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1248-55.
11. Al Wattar BH, Tamblyn JA, Parry-Smith W, et al. Management of obstetric postpartum hemorrhage: a national service evaluation of current practice in the UK. *Risk Management and Healthcare Policy* 2017;10:1.
12. Lisonkova S, Mehrabadi A, Allen VM, et al. Atonic Postpartum Hemorrhage: Blood Loss, Risk Factors, and Third Stage Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2016;38:1081,1090.e2.
13. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17:R76-.
14. Convertino VA, Wirt MD, Glenn JF, et al. The Compensatory Reserve For Early and Accurate Prediction Of Hemodynamic Compromise: A Review of the Underlying Physiology. *Shock* 2016;45:580-90.

15. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both?. *Int J Obstet Anesth* 2014;23:10-7.
16. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, et al. An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 2008;65:986-93.
17. Rana R, Fernández-Pérez E,R., Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* 2006;46:1478-83.
18. Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology* 2009;110:351-60.
19. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008;36:1114-8.
20. Dara SI, Rana R, Afessa B, et al. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005;33:2667-71.
21. Kayem G, Dupont C, Bouvier-Colle M, et al. Invasive therapies for primary postpartum haemorrhage: a population-based study in France. *BJOG* 2016;123:598-605.
22. Vintejoux E, Ulrich D, Mousty E, et al. Success factors for Bakri™ balloon usage secondary to uterine atony: a retrospective, multicentre study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:572-7.
23. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009;66:41-8.
24. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2015. Tilastoraportti 16/2016. THL. 2016.
25. Koponen P, Luoto R. (toim.). Lisääntymisterveys Suomessa - Terveys 2000-tutkimus. Kansanterveyslaitos 2004;B5.
26. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage 2012.
27. World Health Organization. Updated WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage. 2017.